

# Trasplantament

NÚMERO 35 MARÇ 2007

## Activitat de trasplantament

L'any 2007 es van realitzar  
707 trasplantaments

Pàg. 2

## 9è Congrés de la SCT

Ressenya

Pàg. 15

## Nou logotip de l'OCATT

Solidaritat  
i transparència

Pàg. 16

### EDITORIAL

## Causes de la reducció del nombre de donants

La disminució de la mortalitat hospitalària i la reducció dels accidents de trànsit a Catalunya durant l'any 2006, notícies positives que indiquen que les campanyes de prevenció epidemiològica, clínica i vial estan donant els seus resultats, impliquen indirectament una reducció del nombre de donants, tant de joves com d'edat avançada. Si a aquest fet li sumem que, actualment, la majoria de donants són més grans, que la principal causa de mort són els accidents vasculars cerebrals o cardiovasculars i que, per tant, pateixen patologies pròpies de l'edat, les possibilitats que tots els òrgans d'aquests tipus de donants puguin servir per trasplantar a d'altres persones disminueixen. Tenint en compte que les previsions fetes l'any 2004 ja indicaven la possibilitat que la donació a Catalunya pogués disminuir, des de l'Organització Catalana de Trasplantaments es va elaborar un pla estratègic per al període 2005-2007. Aquest pla contemplava, entre d'altres, la necessitat de fomentar tipus de donació complementaris a la donació de cadàver en mort encefàlica. En aquest sentit, s'ha estat treballant per incrementar el trasplantament de donant viu, sobretot en el cas del ronyó, que a Catalunya ja es realitza des de fa anys, però que ara, més que mai, pot constituir, en mans d'equips experts, una alternativa important per a molts pacients, enfront de la manca d'òrgans de cadàver. Una altra de les alternatives que s'han estat treballant des de finals del 2004 és la del programa de donants de cor aturat, que també funciona a Catalunya des de fa anys, però que calia implementar i implantar de manera general. Aquest tipus de donació requereix, d'una banda, un gran esforç organitzatiu en l'àmbit intrahospitalari, així com en els serveis d'emergències mèdiques extrahospitalàries, i necessita la col·laboració d'altres institucions, com ara els cossos policials. És per això que desenvolupar un programa d'aquest tipus constitueix un repte important per al model organitzatiu de donació i trasplantament a Catalunya. Finalment, però, recordem que una de les causes per les quals cada any es deixa de trasplantar un nombre important d'òrgans són les negatives dels ciutadans a la donació. En aquest sentit, l'Organització Catalana de Trasplantaments té, com un dels seus objectius principals, reduir el gairebé 20% de negatives a la donació que es van produir a Catalunya l'any 2006. La donació salva moltes vides cada any i els ciutadans han de prendre consciència d'aquest fet. Només així aconseguirem que cada cop més ciutadans diguin sí a la donació.

### SUMARI

#### ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT

Activitat de trasplantament i donació a Catalunya 2006 ..... 2

#### TEMES A REVISIÓ

Medicina basada en l'evidència ..... 6

Utilitat de la proteòmica urinària en el trasplantament renal ..... 10

#### ACTUALITAT

9è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament ..... 15

#### OCATT

Nou logotip de l'OCATT ..... 16

Estudi qualitatiu dels imaginaris socials de la població catalana amb relació a la donació d'òrgans i teixits ..... 16

# Activitat de trasplantament i donació a Catalunya 2006

L'any 2006, a Catalunya s'ha realitzat un total de 707 trasplantaments d'òrgans sòlids: 408 de ronyó, 205 de fetge, 39 de cor, 27 de pulmó i 28 de pàncrees.

La taxa de donació d'òrgans ha estat de 30,3 donants per milió de població (pmp).

El nombre total de trasplantaments realitzats a Catalunya l'any 2006 va suposar una disminució global de l'activitat del 16,2% respecte de l'any 2005. Per tal de calcular les taxes de donació i trasplantament (pmp o taxa per milió de població), s'han tingut en compte els indicadors de població que, d'acord amb el padró municipal de l'any 2006, han xifrat el nombre total d'habitants de Catalunya en 7.134.697 milions.

**ACTIVITAT DE TRASPLANTAMENT**  
**Trasplantament renal.** En trasplantament renal (Figures 1, 2 i 3), l'activitat durant l'any 2006 va disminuir respecte de l'any anterior. Així, es van realitzar un total de 408 trasplantaments, xifra que va situar la taxa d'aquest tipus de trasplantament en 57,1.

**Trasplantament hepàtic.** La taxa pmp de trasplantament hepàtic (Figures 4, 5 i 6) va ser de 28,7. L'activitat va disminuir respecte de

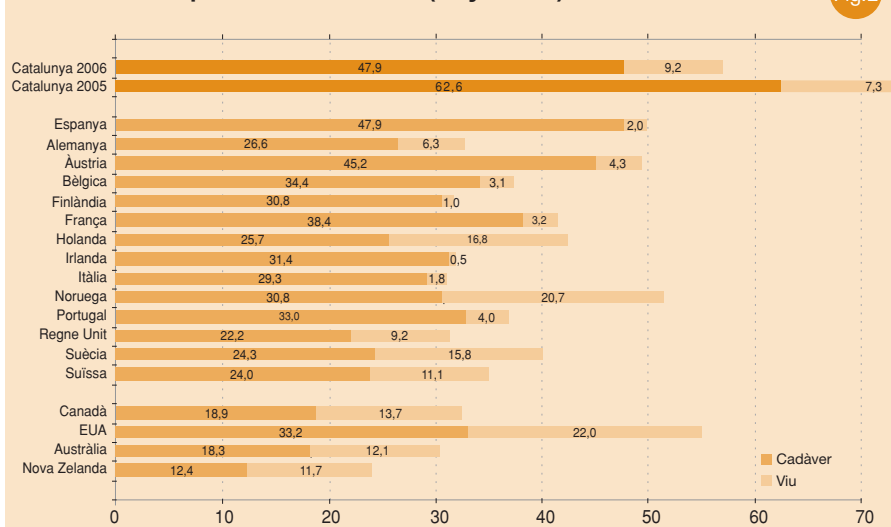
l'any anterior, i es va realitzar un total de 205 trasplantaments. Pel que fa al trasplantament procedent de donant viu, es va dur a terme un total de sis intervencions d'aquest tipus.

**Trasplantament cardíac.** Pel que fa a l'activitat en trasplantament cardíac (Figures 7, 8 i 9), es va dur a terme un total de 39 trasplantaments. La taxa pmp es va situar en 5,5.

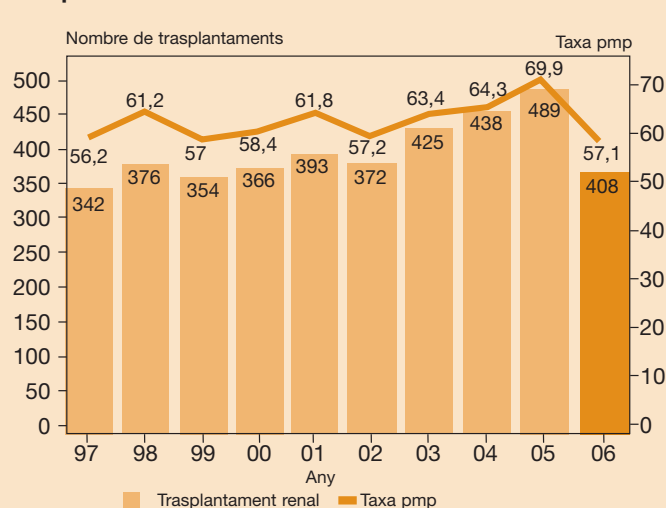
**Trasplantament pulmonar.** El nombre total de trasplantaments realitzats va ser de 27. La taxa pmp (Figures 10, 11 i 12) va ser de 3,8, lleugerament inferior a la de l'any anterior.

**Trasplantament pancreàtic.** L'activitat de trasplantament de pàncrees l'any 2006 va augmentar respecte de l'any anterior. Es va realitzar un total de 28 trasplantaments, xifra que va suposar una taxa pmp de 3,9 (Figures 13, 14 i 15).

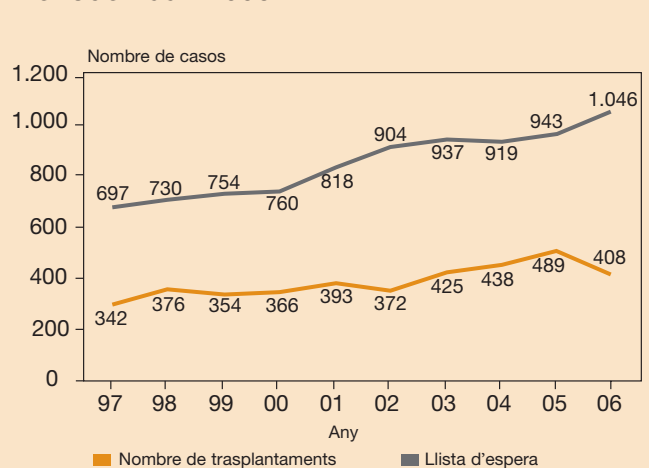
Taxa de trasplantament renal (any 2005)



Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments renals. Període 1997-2006

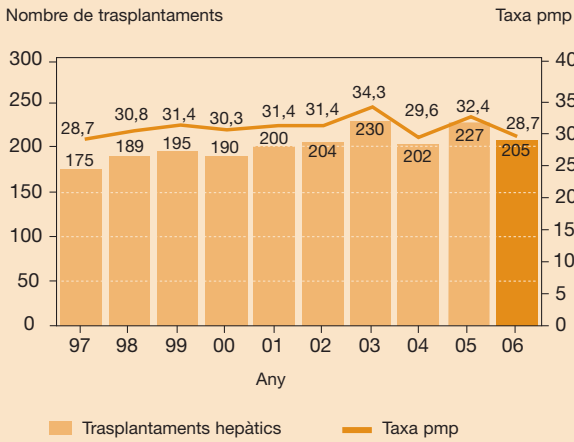


Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments renals. Període 1997-2006



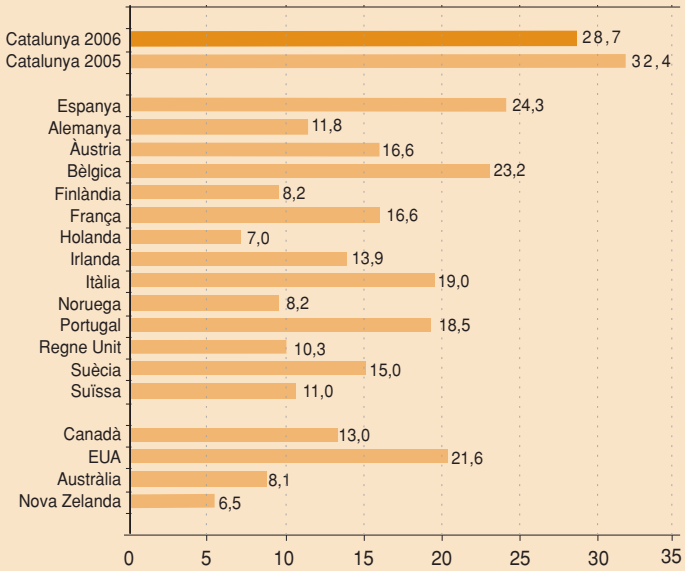
**Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments hepàtics. Període 1997-2006**

Fig.4



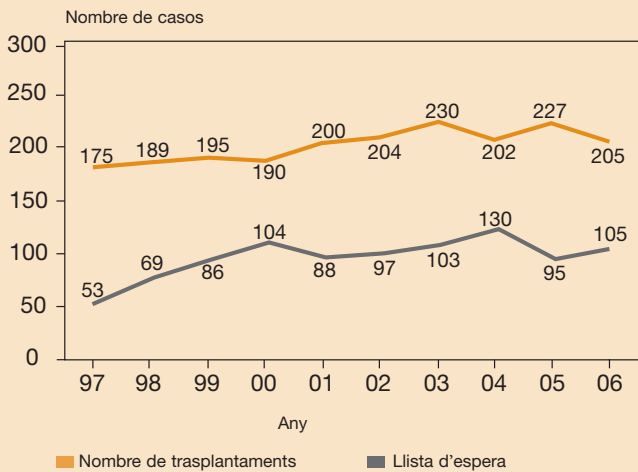
**Taxes de trasplantament hepàtic (any 2005)**

Fig.5



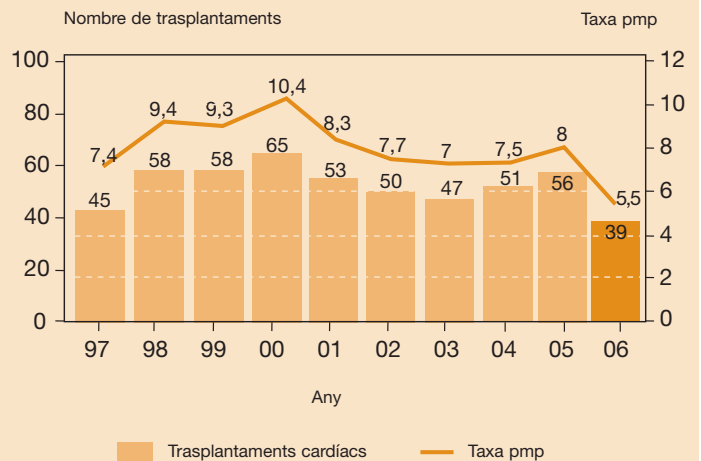
**Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments hepàtics. Període 1997-2006**

Fig.6



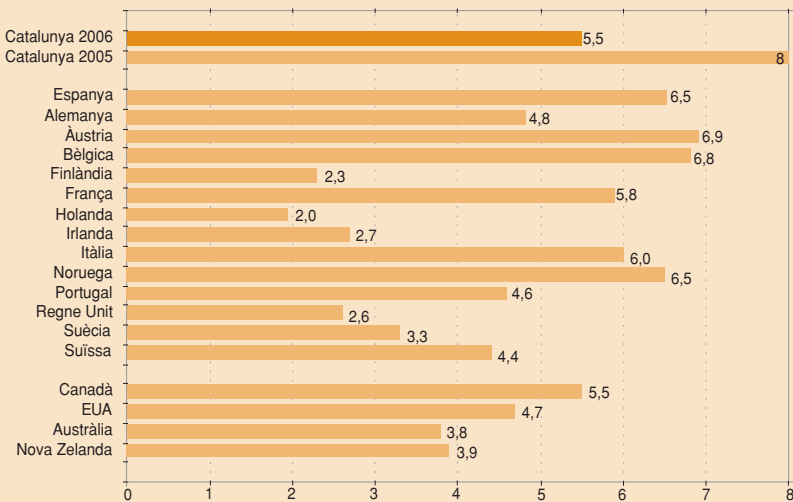
**Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments cardíacs. Període 1997-2006**

Fig.7



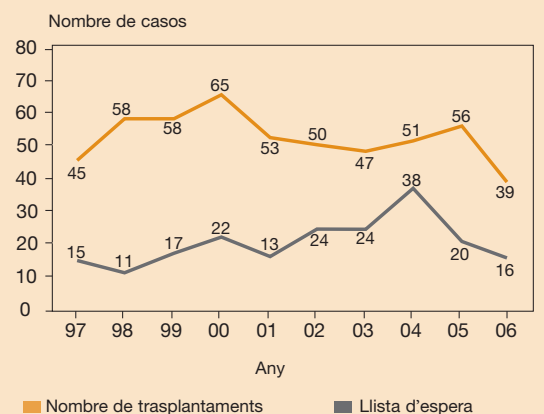
**Taxes de trasplantament cardíac (any 2005)**

Fig.8



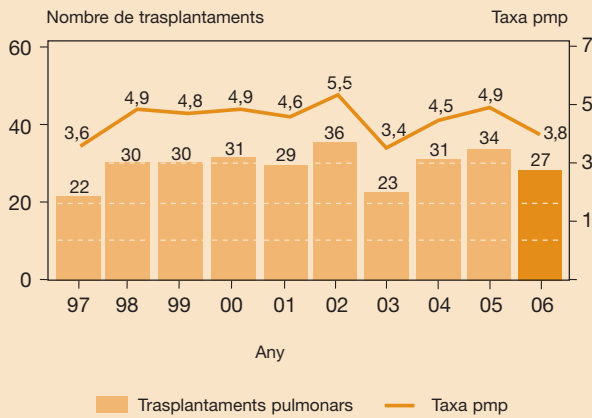
**Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments cardíacs. Període 1997-2006**

Fig.9



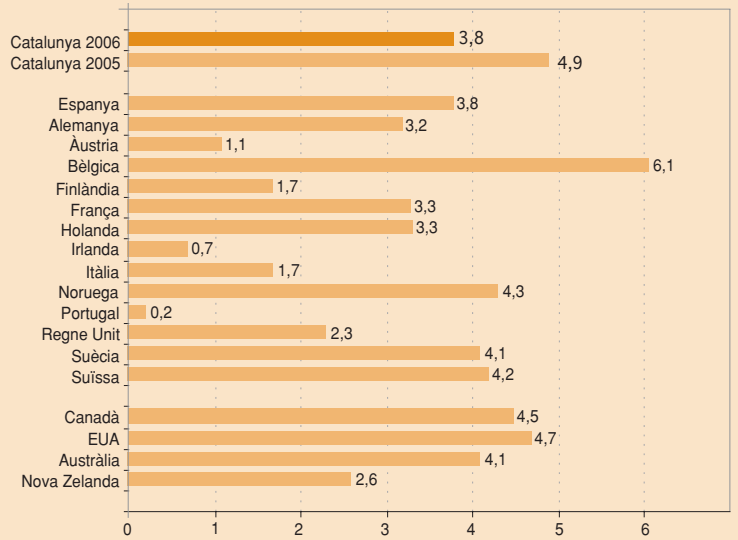
**Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pulmonars. Període 1997-2006**

Fig.10



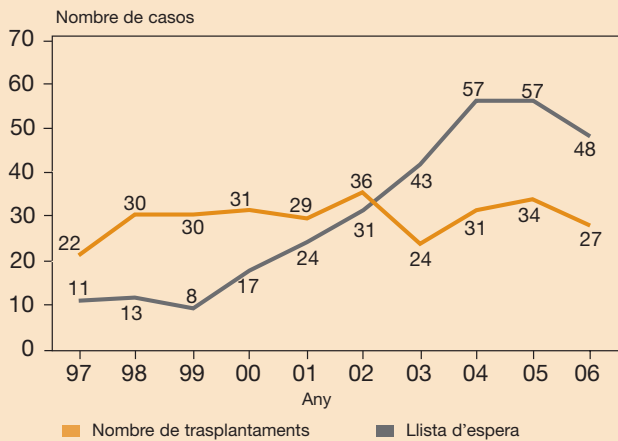
**Taxes de trasplantament pulmonar (any 2005)**

Fig.11



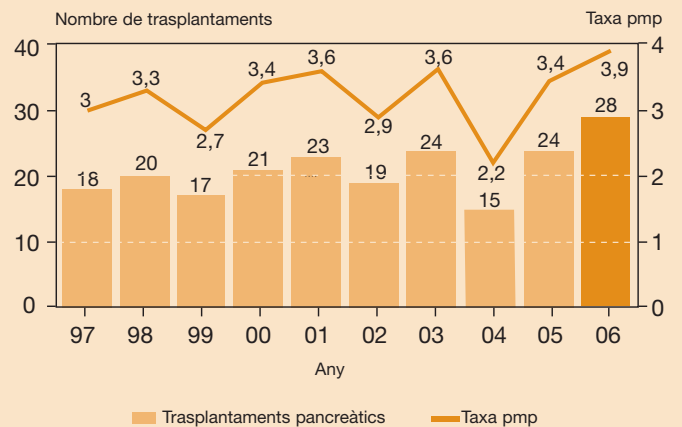
**Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pulmonars. Període 1997-2006**

Fig.12



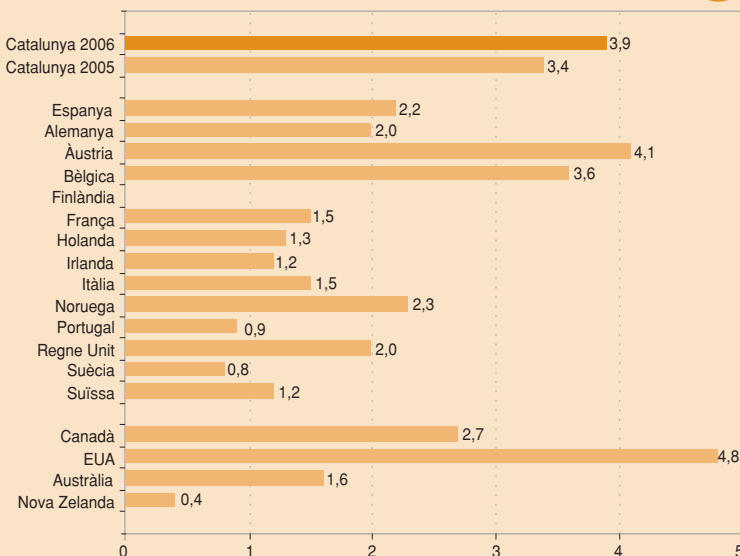
**Evolució del nombre i de la taxa de trasplantaments pancreàtics. Període 1997-2006**

Fig.13



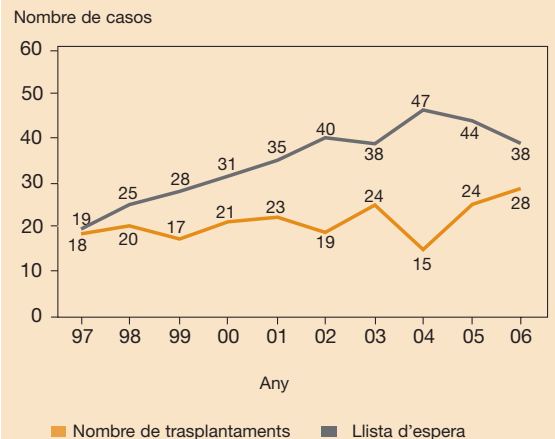
**Taxes de trasplantament pancreàtic (any 2005)**

Fig.14



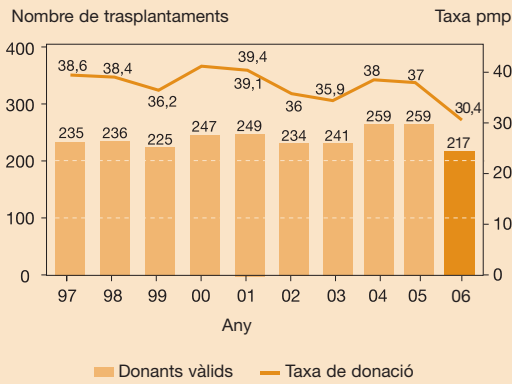
**Evolució de la llista d'espera i del nombre de trasplantaments pancreàtics. Període 1997-2006**

Fig.15



**Evolució del nombre i de la taxa per milió de població (pmp) de donants cadàver vàlids. Període 1997-2006**

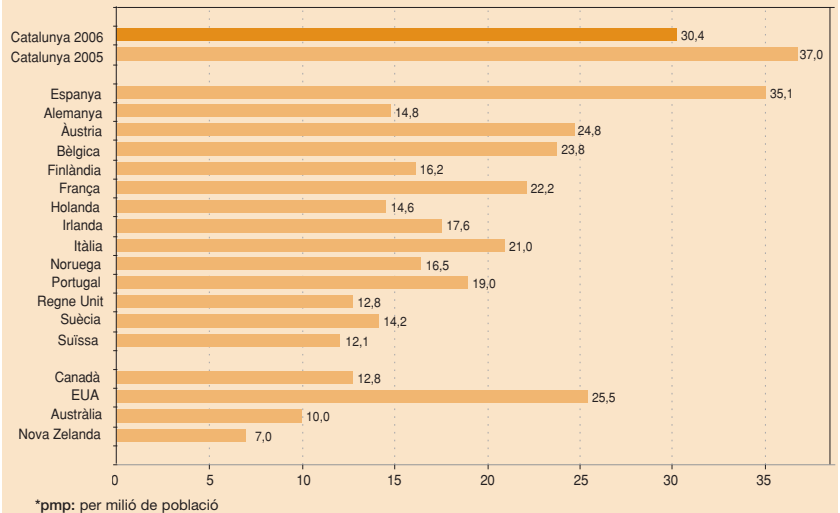
Fig.16



INE gener 2006: CAT població: 7.134.697

**Comparació internacional de la taxa (pmp\*) de donació cadàver (any 2005)**

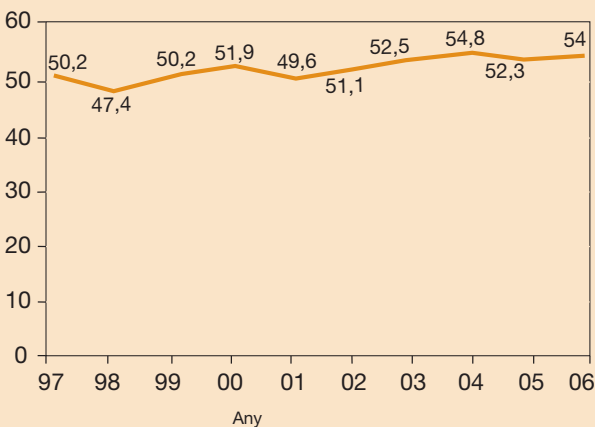
Fig.17



\*pmp: per milió de població

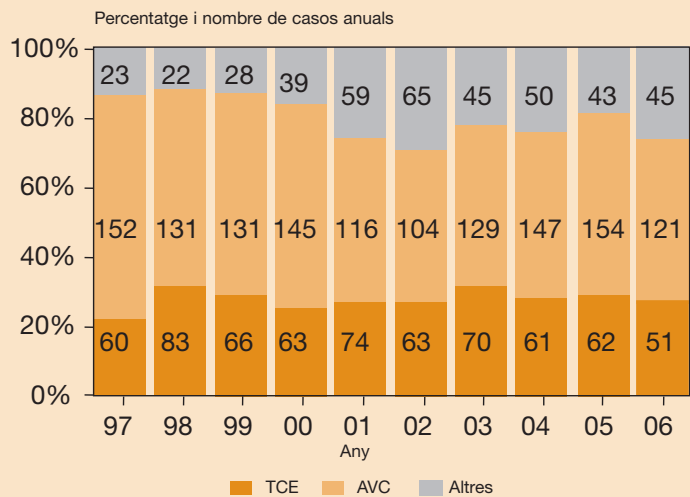
**Evolució de l'edat mitjana dels donants vàlids majors de 15 anys. Període 1997-2006**

Fig.18



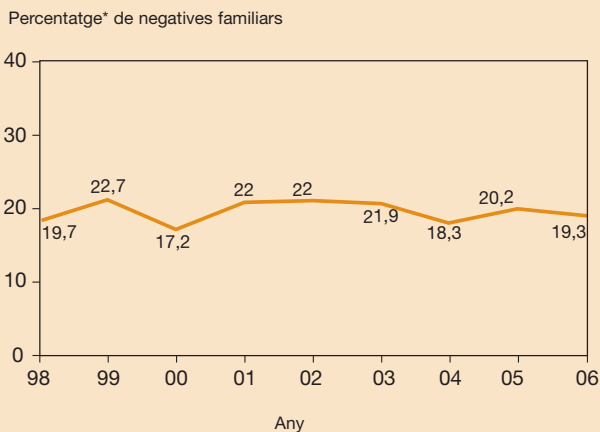
**Distribució de causa de mort dels donants vàlids. Període 1997-2006**

Fig.19



**Evolució de les negatives a la donació a Catalunya. Període 1998-2006**

Fig.20



\*Percentatge de negatives expressades per la família del donant entre el total d'entrevistes realitzades

**ACTIVITAT DE DONACIÓ**

Pel que fa a l'activitat de donació, l'any 2006 el nombre de donants vàlids a Catalunya va ser de 216 (Figura 16). Aquesta xifra va suposar una taxa de donació pmp de 30,3. Aquesta taxa es situa lleugerament per sota de la mitjana de l'Estat, i segueix essent una xifra superior a la d'altres països del món (Figura 17).

Pel que fa al perfil del donant, la mitjana d'edat dels donants es va situar en 54 anys (Figura 18). Com a causa de la mort dels donants, s'observa una tendència a la disminució dels traumatismes cranioencefàlics i un manteniment de l'accident vascular cerebral com a principal causa de mort (Figura 19).

Pel que fa a les negatives a la donació, l'any 2006 van ser del 19,5%, xifra lleugerament inferior a la de l'any anterior, en què va ser del 20,2% (Figura 20).

Rosa Deulofeu, Marga Sanromà i Jorge Twose  
Organització Catalana de Trasplantaments

# Medicina basada en l'evidència

En aquest article s'exposen les dificultats a què avui en dia s'enfronten els metges en la pràctica de la seva professió com a conseqüència de la ingent quantitat de dades que sorgeixen de manera contínua i que superen la capacitat individual per aconseguir una permanent i adequada actualització. Enfront d'aquest panorama, només queda una via per poder prendre decisions ben fonamentades: la medicina basada en l'evidència, mètode que l'autor comenta detalladament en aquestes línies.

Els nostres avantpassats creien que basaven la seva medicina en l'evidència. Per ells, el tractament eficaç de l'estridor laringi es podia aplicar amb un cargol de mar introduït al coll, o amb l'aplicació d'elements tipus amulet penjats del coll com a prolongadors de la vida. Per ells, es tractava d'evidències irrefutables. Molts dels tractaments aplicats en èpoques més recents, i fins i tot actualment, tenen una base de prova similar a la d'aquests artefactes. Des de l'antiguitat fins a l'era contemporània, des de les lliçons d'anatomia del professor Tulp, en ple segle XVII, fins a les lliçons clíniques magistrals del senyor Carlos Jiménez Díaz, la medicina era un magisteri, un art reservat a uns pocs que el transmetien amb una aura de misteri i passió a uns alumnes entregats. El coneixement científic es *deduïa* a partir de l'estudi de l'anatomia, la fisiologia i la fisiopatologia, i a partir d'aquí es considerava lògic aplicar-lo a un malalt concret. El deixeble assumia el que el mestre comunicava, amb la consciència que havia d'estar molt atent, perquè el que no observés en aquell precís moment, mai ho aprendria. Però lamentablement no vivim en aquella època –per a molts, daurada–, i en el tercer mil·lenni ja no tenim la possibilitat de resoldre els nostres dubtes escoltant un mestre amb respostes per a tot.

## L'EXCÉS D'INFORMACIÓ

Quan veiem els malalts, sorgeixen preguntes contínuament (al voltant de cinc per ingrés), normalment relacionades amb tractaments farmacològics, sovint molt complexes i que van més enllà de les fronteres del coneixement mèdic. Com resollem els nostres dubtes continus? Es reconegui o no, els metges estem totalment sobrepassats per la informació que ens arriba. No som culpables, no tenim temps de trobar la informació que necessitem. Vivim enmig d'una gran paradoxa: una enorme quantitat d'informació i greus dificultats per aconseguir-la. Com el mariner de Coleridge: "Aigua, aigua per tot arreu, i ni una gota per beure" (*La rima de l'antic mariner*, Samuel T. Coleridge). I les revistes mèdiques sovint no ens ajuden: no ens donen la informació que necessitem i la majoria dels seus

articles són irrellevants; hi ha massa revistes, la majoria són de baixa qualitat, estèticament avorrides, massa formals, controlades per l'*elit* acadèmica. En qualsevol cas, obliguen a un treball excessiu, que cada cop menys metges estem capacitats per resoldre amb la rapidesa i eficàcia necessàries. Són ja pocs els que discuteixen que, assumint amb més o menys entusiasme els seus postulats més rellevants, l'exercici d'una medicina basada en l'evidència (MBE) constitueix una *eina* necessària, si tenim en compte la proliferació gegantina de revistes, l'augment de la pressió assistencial que patim, les responsabilitats socials

i jurídiques i els drets del pacient que cada vegada amb més força hem d'assumir, les noves tecnologies, els problemes de cost-eficàcia a què ens enfrontem i el desenvolupament imparable del llenguatge estadístic. Als metges, se'ns acusa d'equivocar-nos massa sovint, i es posa com exemple la sistematització dels pilots de línies aèries. Acceptant que alguns dels procediments sistemàtics que ells apliquen fossin de gran interès a la nostra pràctica, el cert és que tots els manuals d'un avió de 300 passatgers no ocupen en la seva totalitat més enllà d'uns metres del prestatge, mentre que les evidències mèdiques es generen d'una manera incessant, abundant i inabastable.

Com a metges sobrepassats enfront de tant de volum d'informació, disposem de dos mètodes per al seu maneig: posar-nos alerta quan apareix nova informació de la nostra àrea d'especialització –només quan es genera informació de gran rellevància– o cercar la informació únicament en el moment que es necessita, el moment en què sorgeix la pregunta. El problema és que la majoria de les preguntes no es contesten, o es contesten malament. Les fonts d'informació de què disposem s'ocupen només del tractament, i amb immenses àrees sense cobrir ni revisar; ignoren aspectes bàsics del diagnòstic i pronòstic, és difícil d'accedir-hi, i habitualment no s'adapten a les necessitats del malalt concret.

## PRÀCTICA CLÍNICA BASADA EN L'EVIDÈNCIA

En aquest punt, podria proposar-se una definició de MBE assumible per tots: la integració entre la millor evidència possible i l'experiència clínica per prendre decisions en tenir cura d'un pacient individual. Aquesta definició, adaptada de la darrera enunciació per David Sackett, seria una evolució de les doctrines clàssiques de la MBE cap al que, en la meua opinió –i en la de molts altres– ha de considerar-se més aviat com a *pràctica clínica basada en l'evidència*. Seria, en conseqüència, el producte de la revisió sistemàtica de tota l'evidència disponible, que es mesura sempre que es pot i s'integra amb la presa de decisions d'un

ésser humà enfront del que pateix un altre ésser humà específic. I no és una cosa “que ja portem segles fent”, ni una medicina basada en un manual de receptes que no necessita adaptar-se al *meu* pacient concret.

Podríem esquematitzar en cinc passos el procés de la pràctica clínica basada en l'evidència: 1) formular una pregunta rellevant a partir d'una situació clínica; 2) localitzar la millor evidència; 3) avaluar críticament aquesta evidència; 4) integrar-la amb l'experiència clínica i la situació individual del pacient i, finalment, i el que menys sovint es fa, 5) analitzar els resultats. Però com estem molt ocupats, podem abreujar molt aquest procés: 1) formular una pregunta; 2) localitzar la millor evidència, però avaluada per d'altres que ja li hagin dedicat una important quantitat de temps i esforç; 3) integrar aquesta evidència amb l'experiència clínica i la situació individual i, finalment, 4) analitzar els resultats que es van obtenint.

Com ajuda en tot aquest procés, resulta convenient guiar-se per una sèrie de graus de recomanació per prendre mesures d'intervenció derivats d'una sèrie de nivells d'evidència. El grau màxim de recomanació, o *grau A*, prové del màxim nivell d'evidència, o nivell 1, que pot ser 1A, si prové d'una revisió sistemàtica d'assajos clínics controlats (ACC) aleatoritzats, o 1B, si es tracta d'evidència a partir d'un únic ACC aleatoritzat d'alta qualitat. El *grau B* de recomanació es dóna després de constatar els nivells 2 i 3 d'evidència: estudis de cohorts o cas-control d'alta qualitat. El *grau C*, des d'un nivell d'evidència 4, prové de sèries clíniques no controlades o estudis de cohorts o cas-control de baixa qualitat. El *grau D*, el més baix de recomanació o nivell d'evidència 5, sorgeix de registres o bases de dades de vigilància epidemiològica, estudis descriptius o comitès d'experts i conferències de consens que es limiten a donar opinions, sense realitzar revisions sistemàtiques o basar-se en assajos de qualitat. Fins ara m'he referit només a recomanació i evidències en l'àrea d'intervenció o tractament. El mateix caldria dir quant a pronòstic, diagnòstic, diagnòstic diferencial i farmacoeconomia, per als quals hi ha definicions concretes de graus de recomanació segons els nivells d'evidència.

### ASSAIG CLÍNIC, REVISIÓ SISTEMÀTICA I METANÀLISI

La base fonamental dels estudis d'intervenció terapèutica és l'ACC aleatoritzat. Conceptualment, des de fa dècades, es diferencien els AC *explicatius*, que corresponen als que es coneixen com de Fases I i II, i que tracten de demostrar l'eficàcia en l'ésser humà en condicions ideals d'experiments previs duts a terme en animals. D'altra banda, hi ha els AC *pragmàtics*, coneguts com de Fases III i IV, que intenten

demostrar efectivitat o, el que és el mateix, eficàcia en condicions de pràctica quotidiana o habitual. Resulta interessant qüestionar-se la validesa d'un ACC quan el tenim davant. Per això es disposa d'una guia desenvolupada per grups d'investigadors en MBE que, en concret, proposen tres preguntes bàsiques per passar un primer “tall”. Si la resposta a alguna d'aquestes tres preguntes és NO, no val la pena seguir llegint l'assaig, perquè la seva validesa és mínima: s'orienta l'estudi a una pregunta definida?; va ser aleatoritzada l'assignació del tractament?; van ser considerats fins al final tots els pacients? Després es plantejaran d'altres preguntes que aprofundeixen en la validesa, els resultats i en la seva aplicació en el medi en concret de cadascú.

Aquesta breu reflexió excedeix la possible anàlisi de l'enorme problemàtica que ha sorgit al voltant del disseny i desenvolupament d'ACC. Problemes com la utilització de placebo, la duplicació de resultats, la utilització desmesurada de les variables finals compostes o, d'altra banda, les subrogades o parcials i, finalment, el fet que el promotor de la majoria d'ACC és la pròpia indústria farmacèutica que comercialitza els productes —que constitueix el gran i únic negoci d'aquestes companyies—, amb els consegüents biaixos

### La medicina basada en l'evidència consisteix en la integració entre la millor evidència possible i l'experiència clínica per prendre decisions en tenir cura d'un pacient individual.

de disseny i selecció, d'interpretació de resultats i de publicació (només un terç dels ACC autoritzats a Espanya es publiquen), són només algunes pinzellades. Més endavant es farà referència a la problemàtica específica en

l'àrea del trasplantament.

Una eina que està col·laborant a suprimir bona part dels biaixos de publicació és l'aplicació més generalitzada per part de les revistes mèdiques de la proposta CONSORT, que es basa en un llistat de 22 qüestions referides a títol, resum, introducció, mètode, resultats i comentaris o discussió, que tracten de garantir la publicació amb una alta qualitat dels assajos. A més, considera bàsic el desenvolupament d'un diagrama de flux de pacients des del seu reclutament fins al final del període de seguiment, per clarificar sense dubtes en totes les fases els malalts inclosos i el seu curs.

Les revisions sistemàtiques constitueixen el màxim nivell d'evidència, i parteixen d'un disseny observacional retrospectiu, el marc de referència del qual és tota la investigació accessible sobre un tema i la unitat d'anàlisi del qual són els estudis originals d'investigació. La recollida de dades, la seva valoració crítica i l'anàlisi sistemàtica dels resultats condueixen a unes conclusions que han d'aplicar-se al propi escenari. Igual que amb els ACC, es disposa d'una sèrie de qüestions per valorar la validesa d'una revisió i entendre-la: el més essencial és contestar si la revisió

es va fer sobre un tema en concret amb una població i una intervenció ben definides, i si els autors van fer una recerca adequada. Si es contesten aquestes qüestions bàsiques afirmativament, es continuarà observant si es van incloure els estudis importants i rellevants, si es va fer l'esforç adequat per analitzar la qualitat, si era raonable combinar resultats, etc. Una metanàlisi no és més que un tipus de revisió sistemàtica que utilitza mètodes científics per combinar estudis separats amb la finalitat de contestar qüestions clíniques específiques, amb la qual cosa augmenta el poder estadístic. Les metanàlisis tenen limitacions i possibles biaixos de publicació, de llengua, d'exclusió de dades no publicades, d'heterogeneïtat i de qualitat, però si són reproduïbles, amb metodologia clara, criteris d'exclusió i inclusió ben definits i realitzats per investigadors independents, constitueixen una arma d'evidència molt contundent. És fonamental, en darrer terme, examinar si els resultats són aplicables al propi medi i si els beneficis justifiquen els riscos en el malalt concret.

#### ASSAIG CLÍNIC I ESTUDI OBSERVACIONAL D'UN REGISTRE

Els AC es desenvolupen en condicions molt rigoreses, i precisament per això se'ls acusa d'allunyar-se de la realitat clínica quotidiana. Tanmateix, els estudis observacionals constitueixen elements de simple recollida de la informació de la pràctica clínica real. Ambdues fonts permetran modificar la pràctica clínica, i ambdues són rellevants –o haurien de ser-ho– per a un metge que fa MBE. Els AC mesuren l'eficàcia en pacients seleccionats, i els estudis observacionals, l'efectivitat (en la vida clínica real). En els assumptes que més interessin als qui es dediquen al trasplantament, la supervivència del malalt i de l'empelt, els AC habitualment manquen de poder

estadístic per detectar petites diferències; per tant, requereixen variables finals intermèdies, subrogades, com la funció renal en un moment de l'evolució, per extrapolar variables finals més contundents. Tanmateix, les bases de dades i registres, que no són res més que fonts d'estudi observacionals, tenen poder estadístic per identificar l'impacte d'un factor de risc o intervenció sobre la supervivència, cosa que els fa més intuïtius i útils. Un dels debats més aferrissats quan es tracta de delimitar la utilitat dels diversos tipus d'estudi –debat que, per descomptat, es pot aplicar al món del trasplantament– és la validesa dels estudis observacionals de bases de dades i registres que, tot i la proliferació dels AC, segueixen sent una majoria. L'exemple més recent i ben conegut basat en l'experiència observacional de més de 66.000 malalts, l'evidència que el tractament amb MMF ha millorat el pronòstic renal sobre la utilitat d'azatioprina, resulta il·lustratiu. Una conclusió a què els AC no van poder arribar pel seu pobre poder estadístic, arriba de la mà d'un registre. Quin nivell d'evidència i grau de recomanació s'atorgaria a aquesta conclusió? En opinió d'aquest autor, la màxima. Perquè això sigui fiable, és essencial vetllar per la qualitat de les bases de dades i registres en trasplantament d'òrgans i teixits: creació de bases de dades complertes i en entorns “amigables”, amb monitoratge i seguiment “estrictes”, fins i tot mesurant periòdicament la seva concordança i reproductibilitat, el seu percentatge de valors perduts o *missing* i les seves inconsistències. L'*European Liver Transplant Registry* és modèlic en aquest sentit. Les bases de dades i registres de qualitat poden complementar o fins i tot ser una alternativa a molts ACC, si són capaços d'incloure totes les dades de tots els casos consecutius i utilitzar definicions estàndard.

#### PRÀCTICA CLÍNICA BASADA

#### OBSTACLES

Actualment patim moltes barreres per al desenvolupament d'una autèntica pràctica clínica basada en l'evidència: no tenim una actitud de pregunta decidida, no sabem com trobar, avaluar i aplicar l'evidència, no tenim fàcil accés a les fonts de la informació, ni tan sols disposem del temps suficient per trobar l'evidència elaborada per d'altres. A més, tampoc sabem treballar en equip i permetre que un altre busqui l'evidència concreta que un necessita. Tot i que la MBE no pot ser una revolució que espanti a bona part dels professionals mèdics per un mal entès “elitisme” o rigidesa, sí que constitueix un cert canvi. La font del coneixement ja no pot ser l'opinió de l'expert i els llibres clàssics elaborats sense un mínim de rigor sistemàtic, sinó la revisió de les evidències accedint a elles d'una manera ràpida i habitual. El metge no té tot el que ha de saber “al cap”: el que ha de tenir “al cap” és la capacitat per trobar amb rapidesa respostes a les preguntes que es fa amb el malalt, prenent consciència que la frontera entre el benefici i el dany a vegades és molt fràgil. El model organitzatiu clínic ja no pot basar-se en la jerarquia, sinó en la capacitat per aplicar les evidències. Entre d'altres coses, perquè el pacient és cada vegada més capaç d'accedir al coneixement mèdic. Tot el que aquí s'ha dit genera reticències en molts metges i en molts ambients clínics clàssics. Afortunadament, les idees fonamentals han estat majoritàriament acceptades i la seva metodologia és utilitzada per un nombre creixent de professionals i adoptada com a procediment de treball pels metges, associacions científiques i institucions de decisió sanitària.



## EN L'EVIDÈNCIA I TRASPLANTAMENT

Una de les àrees de la medicina de major intensitat d'incertesa i amb menys evidències definitives és el trasplantament d'òrgans i teixits. Existeixen multitud de preguntes sense resposta, i cadascuna d'elles en guarda d'altres. No es fan preguntes ben formulades i específiques i abunden les respostes genèriques que només tenen respostes parcials. Multitud de pràctiques generalitzades no es sustenten en evidències sòlides i, al contrari, moltes evidències aparentment sòlides i amb el màxim grau possible de recomanació no es porten a la pràctica habitual.

La major part d'ACC realitzats en els darrers anys en l'àrea de trasplantament d'òrgans ha tractat d'aprofundir en noves pautes d'immunosupressió. Han estat, per tant, ACC d'intervenció terapèutica amb medicaments, habitualment immunosupressors. Després de més d'una dècada de protagonisme quasi exclusiu de ciclosporina per prevenir el rebuig agut de l'empelt, s'han desenvolupat nous fàrmacs que han requerit la demostració de la seva eficàcia i seguretat enfront de les pautes clàssiques. El desenvolupament d'aquest nou fàrmac s'ha dut a terme amb estudis d'alta qualitat; la immensa majoria d'ells, assajos controlats, i encara que poques vegades s'han controlat amb placebo, l'assignació a les noves pautes i a les pautes de control s'ha fet de manera realment aleatoritzada. Amb això, s'ha assegurat la distribució homogènia de les característiques basals dels subjectes. Les característiques dels fàrmacs assajats, que habitualment es sotmeten a monitoratge segons els nivells sanguinis, han impedit, en la major part dels casos, la utilització d'un disseny "doble cec", que hagués descartat bona part dels biaixos que s'aprecien en aquests assajos. Problemes de diagnòstic de la variable principal d'eficàcia –habitualment, rebuig agut– i biaixos subjectius de tractament més intens i vigilància més estricta en els grups d'intervenció amb fàrmacs nous són aspectes ben coneguts en aquests assajos i que els ha tret part de la seva fiabilitat.

Un altre dels problemes evidents és que la població estudiada acostuma a ser seleccionada de forma que s'apliquen les noves teràpies a subjectes amb escassa morbiditat associada i baix risc de desenvolupar rebuig agut, representatius d'un determinat subgrup de població (pèrdua de validesa externa). Però el problema subjacent més important en la majoria d'aquests assajos és que el promotor ha estat l'empresa farmacèutica encarregada de la comercialització del producte assajat. La ingent quantitat de recursos necessaris per a la realització d'ACC en gran nombre de malalts ha conduït al fet que siguin molt escassos els ACC promoguts pels propis metges o per l'administració. Aquesta situació ha provocat que les bases de dades clíniques dels assajos es trobin en mans d'aquestes empreses i que la difusió científica dels resultats estigui dirigida pels seus departaments mèdics, sense la intervenció directa dels investiga-

dors. Òbviament, això pot traduir-se en publicacions científiques sense control i amb un clar benefici per a l'empresa en qüestió. Per tot això, resulta imprescindible el disseny i l'execució d'ACC d'alta qualitat en trasplantament d'òrgans, no només en immunosupressió, sinó en tot tipus d'intervencions terapèutiques, promoguts per investigadors i per la pròpia administració, amb el major grau possible d'autonomia respecte de la indústria farmacèutica. Assajos en què, a més de l'eficàcia i la seguretat dels nous fàrmacs, s'analitzi l'efectivitat i el cost-efectivitat de noves pautes de tractament, en contextos generals i poblacions no esbiaixades, amb anàlisi de qualitat de vida. Aquesta autonomia conduirà a l'anàlisi objectiu dels resultats i permetrà la seva divulgació científica fiable, superant les deficiències actuals.

Tres de les àrees més rellevants sobre les quals és probable que s'hagi d'aprofundir en la recerca de més evidències són: 1) el perfil de risc pretrasplantament del malalt amb insuficiència d'un òrgan vital i les estratègies per a la seva detecció i maneig precoç; 2) la individualització i optimització de la immunosupressió inicial i de manteniment, i 3) la prevenció i el maneig de les complicacions a llarg termini del malalt trasplantat, principalment la disfunció crònica de l'òrgan i la malaltia cardiovascular. S'han fet diversos intents de sistematitzar les evidències disponibles en les diverses àrees relacionades amb el trasplantament, però la seva anàlisi profunda excediria els límits d'aquest escrit. Un exemple és el Grupo de Medicina Basada en la Evidencia en Trasplante Renal de la Sociedad Española de Nefrología (GRUMBET-SEN), creat el 2002 amb la finalitat de treballar en aquest camp, que ha generat diverses activitats formatives, una revisió sistemàtica rellevant i un treball col·laboratiu en l'àmbit de la col·laboració Cochrane, i que constitueix un dels components amb els quals s'ha creat recentment el Grup de MBE de la SEN ([www.senefrobe.com](http://www.senefrobe.com)).

## CONCLUSIÓ

És necessari que els professionals del trasplantament d'òrgans i teixits contribuïm a l'anàlisi crítica de la literatura de la nostra àrea del coneixement, que objectivem i sintetitzem les evidències disponibles en el camp del trasplantament i que col·laborem amb les institucions i grups de desenvolupament de la MBE en tot el món.

.....  
**Julio Pascual**

Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

# Utilitat de la proteòmica urinària en el trasplantament renal

La proteòmica és un dels camps que poden ajudar a establir una connexió entre les seqüències genòmiques i el seu comportament biològic i constitueix una eina important en l'anàlisi funcional de gens de funció desconeguda. En aquesta revisió es repassen les tècniques actuals que poden aplicar-se a l'estudi de la nefropatia crònica del trasplantament.

## INTRODUCCIÓ

El Projecte Genoma Humà va finalitzar l'any 2003, després de tretze anys de col·laboració de diversos països amb un esforç comú: la identificació del codi genètic de l'espècie humana. Els objectius del Projecte eren: identificar els aproximadament 20.000-25.000 gens que conformen l'ADN humà, determinar les seqüències dels 3.000 milions de parells de bases que conformen l'ADN humà, emmagatzemar aquesta informació en bases de dades, millorar les eines per a l'anàlisi de dades i abordar les qüestions ètiques, legals y socials que poden sorgir del Projecte.

Encara que el Projecte Genoma Humà va finalitzar, les anàlisis de les dades continuaran durant molts anys. Cal destacar que el nombre de gens identificat és molt menor del que s'esperava, fet que remarca la importància d'altres factors per explicar la complexitat de l'espècie humana. No només és important conèixer la quantitat de gens, sinó com es distribueixen i quines variacions poden haver patit (polimorfismes, duplicacions, deplecions, metilacions), estudis que realitza la genòmica, estudis de "transcriptòmica", és a dir, entendre com, quan i per què s'activen o es silencien els diferents jocs de gens, en funció del tipus cel·lular, del temps, dels estímuls, etc. Així, la seqüència d'ADN que conforma el genoma humà conté codificada la informació necessària per l'expressió coordinada i adaptable a l'ambient per part del proteoma humà, és a dir, del conjunt de proteïnes de l'ésser humà. Les proteïnes, i no l'ADN, són les biomolècules efectores; posseeixen funcions estructurals, enzimàtiques, metabòliques, reguladores, senyalitzadores..., i s'organitzen en enormes xarxes funcionals d'interaccions. En definitiva, el proteoma fonamenta la particular morfologia i funcionalitat de cada cèl·lula. Per tant, la proteòmica realitza un seguiment de l'expressió pel que fa a la traducció i posttraducció a cada tipus cel·lular, i en funció novament de la fase de desenvolupament i dels senyals rebuts per cada cèl·lula (Figura 1).

Així, la utilització de totes aquestes tecnologies "-òmiques" permetrà l'accés a les bases moleculars del

rebuig i estudiar l'impacte i l'efecte dels tractaments immunosupressors, així com les característiques específiques de cada pacient; tot això, en última instància, obrirà les portes al disseny de tractaments immunosupressors específics.

## LA PROTEÒMICA

El terme *proteoma* va ser usat per primera vegada el 1995 per descriure el conjunt de PROTEïnes d'un genOMA, una cèl·lula o un teixit. El terme *proteòmica* s'ha associat tradicionalment amb la separació d'un gran nombre de proteïnes d'una cèl·lula o organisme mitjançant 2D-PAGE.

Es pot parlar de dos tipus de proteòmica: proteòmica d'expressió i proteòmica del mapa cel·lular.

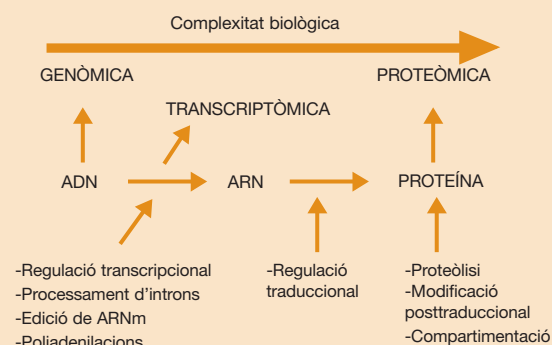
**La proteòmica d'expressió** és l'estudi quantitatiu de l'expressió de proteïnes entre mostres que difereixen en alguna variable. La informació obtinguda pot permetre la identificació de noves proteïnes implicades en la transducció de senyals i la identificació de proteïnes específiques d'una malaltia.

**La proteòmica del mapa cel·lular o estructural** és l'estudi de la localització subcel·lular de les proteïnes i de les interaccions proteïna-proteïna mitjançant la purificació d'òrgànuls o complexes i la posterior identificació dels seus components mitjançant espectrometria de masses (MS).

També s'utilitza el terme **proteòmica funcional** per referir-se a diverses aproximacions proteòmiques que permeten l'estudi i caracterització d'un grup de proteïnes determinat, proporcionant informació important sobre senyalització, mecanismes de la malaltia o interaccions proteïna-fàrmac. Per poder desenvolupar els objectius de la proteòmica es requereix la implicació de diverses disciplines, com la biologia molecular, la bioquímica, la microbiologia i la bioinformàtica.

## Mecanismes pels quals un gen pot donar lloc a diversos productes gènics i les disciplines "-òmiques" que els estudien

Fig.1



A més, la proteòmica complementa d'altres aproximacions genòmiques funcionals, com els perfils d'expressió utilitzant DNA-*arrays*, perfils fenotípics sistemàtics, genètica sistemàtica i *arrays* basats en molècules petites. Per caracteritzar el proteoma d'una cèl·lula és important tenir en compte que és dinàmic i que és el reflex del medi ambient en què és estudiat. Com a resposta a estímuls externs i interns, les proteïnes poden ser modificades postraduccionalment, translocades, sintetitzades o degradades.

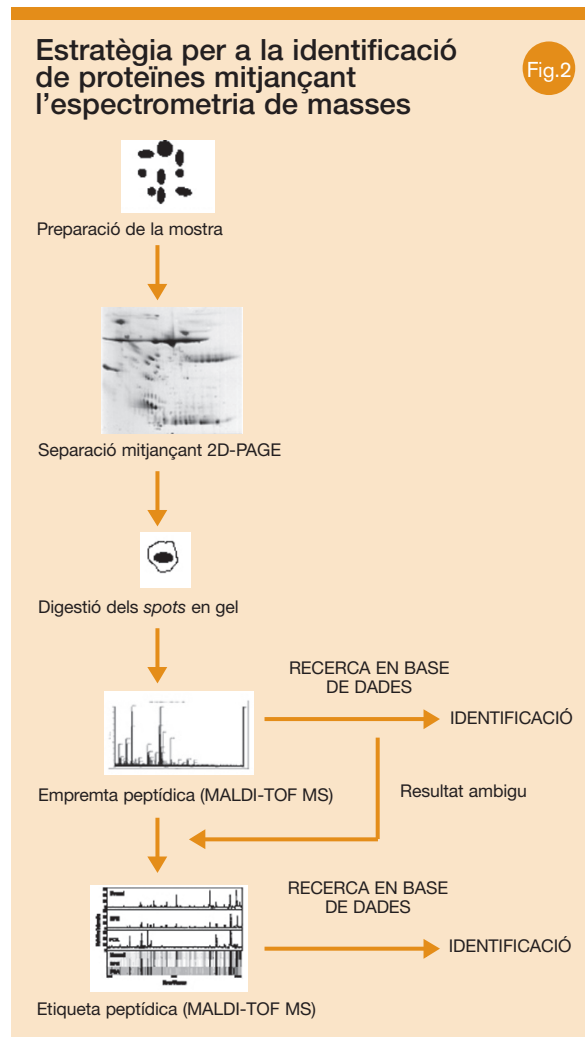
## SEPARACIÓ DE PROTEÏNES

### Electroforesi mono i bidimensional (2D-PAGE).

La tecnologia més utilitzada per la separació de proteïnes és l'electroforesi en gels de poliacrilamida. Per a moltes aplicacions proteòmiques, l'electroforesi en una dimensió és el mètode d'elecció. Les proteïnes se separen d'acord a la seva massa i, en ser solubilitzades en dodecilsulfat sòdic (SDS), no hi ha normalment problemes de solubilització. És una tècnica senzilla i reproducible, i permet la separació de proteïnes de 10-300 kDa.

L'electroforesi bidimensional 2D-PAGE permet separar fins a milers de proteïnes en un sol experiment i constitueix actualment el mètode més eficient per a la separació de mesclades molt complexes de proteïnes. Està basada en una separació de les proteïnes en funció de la càrrega, seguida d'una separació de les proteïnes en funció de la seva massa molecular. La separació de la primera dimensió es realitza mitjançant isoelectroenfocament, durant el qual les proteïnes es separen en un gradient de pH fins arribar a una posició en què la seva càrrega neta és zero, és a dir, el seu punt isoelèctric. En una segona dimensió, les proteïnes es separen mitjançant electroforesi en presència de SDS. L'alta resolució de la tècnica és deguda al fet que les dues separacions es basen en paràmetres independents. La innovació clau per a la 2D-PAGE va ser el desenvolupament de gels amb un gradient de pH immobilitzat (IPG). Per a la detecció de les proteïnes, tradicionalment s'ha estat utilitzant el marcatge radioactiu o la tinció amb blau de Coomassie, o bé amb plata, per aconseguir una major sensibilitat. També s'ha desenvolupat un mètode de tinció de plata superficial compatible amb la digestió proteica i l'espectrometria de masses (Figura 2). Un avenç recent de la 2D-PAGE és la tècnica DIGE (*difference gel electrophoresis*), explicada posteriorment.

La 2D-PAGE també presenta limitacions: és una tècnica molt laboriosa que requereix força temps i difícil d'automatitzar; està limitada pel nombre i el tipus de proteïnes a resoldre; les proteïnes molt grans o hidrofòbiques no entren en el gel durant la primera dimensió, mentre que les proteïnes molt àcides o molt bàsiques no es resolen bé, i en presència de proteïnes abundants es dificulta la detecció de proteïnes poc abundants. Alguns d'aquests problemes es poden



resoldre mitjançant fraccionament, la utilització de determinades condicions de solubilització i la utilització d'IPG amb diferents rangs de pH.

**Altres tècniques de separació de proteïnes.** Actualment se estan desenvolupant tecnologies proteòmiques sense dur a terme la separació de les proteïnes en un gel, com són la cromatografia líquida bidimensional o l'electroforesi capil·lar acoblada a MS, els *arrays* de proteïnes o l'etiquetatge de pèptids amb diferents reactius, igual que en la tècnica d'ICAT (*isotope-coded affinity tags*) que comentarem més endavant.

### ESPECTROMETRIA DE MASSES (MS): IDENTIFICACIÓ DE PROTEÏNES

Les proteïnes poden ser identificades per diversos procediments, entre els que s'inclouen la seqüenciació de l'extrem N-terminal, detecció amb anticossos específics, composició d'aminoàcids, comigració amb proteïnes conegudes, i sobreexpressió i depleció de gens. En general, tots aquests mètodes són lents, laboriosos i cars i, per tant, no resulten apropiats per utilitzar-los com a estratègies a gran escala. Tanmateix, la MS, atesa la seva rapidesa i elevada sensibilitat, s'ha convertit en el mètode d'elecció per a la identificació de proteïnes a gran escala i constitueix el primer pas per l'estudi del proteoma de diferents organismes. També permet la caracterització de modificacions

posttraduccional que presenten rellevància fisiològica, com la glicosilació i la fosforilació.

Per analitzar les proteïnes mitjançant espectrometria de masses, aquestes han de ser convertides en pèptids, mitjançant proteòlisi, generalment amb tripsina. Aquesta tècnica tan robusta implica:

- La conversió dels pèptids en ions en fase gasosa mitjançant tècniques de ionització suau, com ionització, desorció amb làser assistida amb matriu (MALDI) a partir d'una mostra en estat sòlid, o la ionització mitjançant *electrospray* (ESI) d'una mostra en solució.
- Separació dels ions segons la seva  $m/z$  (massa/càrrega) en un analitzador de masses (per exemple, un analitzador tipus TOF (*Time Of Flight*), quadrupol, trampa iònica, etc.).
- Fragmentació opcional dels ions peptídics seleccionats mitjançant descomposició metastable (o tècnica de PSD: *postsource decay*) o mitjançant dissociació induïda per col·lisió (CID) duta a terme en un espectròmetre de masses en tàndem combinant dos analitzadors diferents.
- Mesurar les masses en un detector obtenint un espectre de masses que reflecteix l'abundància dels ions enfront del seu valor  $m/z$ .

Per a la identificació de proteïnes s'han desenvolupat dues estratègies: 1) identificació mitjançant empremta peptídica (PMF: *peptide mass fingerprinting*) o mapatge peptídic utilitzant un espectròmetre tipus MALDI-TOF, i 2) identificació mitjançant la fragmentació de pèptids obtenint la seqüència total o parcial dels aminoàcids (etiqueta de seqüència) utilitzant un espectròmetre de masses en tàndem.

**Empremta peptídica.** El mapatge de pèptids és una tècnica utilitzada rutinàriament per identificar proteïnes de manera ràpida, normalment a partir de gels de SDS-PAGE o 2D-PAGE i que es realitza normalment en un espectròmetre de masses tipus MALDI-TOF. En aquesta aproximació la proteïna es digereix com un enzim, normalment tripsina. La mostra és incorporada a una placa metàl·lica juntament amb una matriu i en evaporar-se es formen cristalls. Posteriorment, la mostra és irradiada amb làser per ionitzar les molècules. Els ions s'acceleren amb un camp elèctric cap a un detector, el valor  $m/z$  de cada ió ve determinat pel temps de vol per arribar des de la font al detector.

L'empremta peptídica (PMF) d'una determinada proteïna és un conjunt de pèptids generats mitjançant la digestió d'una proteasa específica. Aquestes masses peptídiques experimentals es comparen amb les masses peptídiques teòriques de proteïnes presents en bases de dades, mitjançant el desenvolupament de diversos algorismes disponibles en la xarxa. Per a la correcta identificació de la proteïna es requereix que les masses d'un gran nombre de pèptids coincideixin amb les masses teòriques dels pèptids i que cobreixin part de la seqüència de la proteïna de la base de

dades. Les limitacions de l'espectrometria de masses radiquen en el fet que la ionització dels pèptids és selectiva i no quantitativa. En un conjunt equimolecular de pèptids procedents de la digestió d'una proteïna, alguns pèptids poden no ser detectats i en la resta pot haver una gran variació en el senyal d'intensitat. Si la quantitat de proteïna en el gel és petita, el nombre de pèptids observats pot ser petit i per tant la proteïna no es pot identificar amb seguretat. El MALDI-TOF MS té poca utilitat per analitzar mesclades de proteïnes. Taques de proteïnes molt clares de gels de 2D poden contenir diverses proteïnes.

**Seqüència peptídica o etiqueta de seqüència.** És una estratègia per a la identificació de proteïnes no anotades en bases de dades o per a les identificacions ambigües mitjançant MALDI-TOF. Els espectròmetres de masses en tàndem MS/MS permeten també la determinació de la seqüència d'aminoàcids. Es selecciona un ió per la massa en un primer espectròmetre, es fragmenta per col·lisió amb un gas i els fragments s'analitzen en un segon espectròmetre. Es poden utilitzar com una font de ionització tipus MALDI o ESI.

#### TÈCNiques QUANTITATIVES DEL NIVELL D'EXPRESSIÓ ICAT i DIGE.

La principal aplicació de la proteòmica és l'estudi del perfil d'expressió de proteïnes. Existeixen dues estratègies que milloren l'estudi de l'expressió diferencial de proteïnes entre diferents mostres. Una d'elles és l'ICAT, que permet determinar la quantitat de proteïna relativa entre dues mostres. Les dues mostres proteiques es marquen amb el reactiu de l'ICAT lleuger o pesat (segons porti hidrogen o deuteri). Aquest reactiu s'uneix a les cisteïnes i conté biotina per facilitar la purificació. Posteriorment, les dues mostres es barregen i es digereixen amb tripsina. Els pèptids marcats amb el reactiu de l'ICAT es separen en una columna d'afinitat i s'analitzen mitjançant MS. La intensitat relativa dels pèptids idèntics de cada mostra (es diferencien en una massa de 8 Dalton) permet observar l'abundància de la proteïna de la qual procedeixen. La fragmentació del pèptid mitjançant MS/MS condueix a la identificació de la proteïna.

Recentment, també s'ha descrit una aproximació basada en el marcatge de les proteïnes amb diferents fluorocroms i la separació de les mostres mitjançant 2D-PAGE en un mateix gel. Aquesta metodologia, denominada DIGE (*difference gel electrophoresis*), minimitza la variabilitat dels gels, disminueix el temps d'anàlisi i permet una quantificació del perfil d'expressió molt precisa.

**Arrays de proteïnes.** Els arrays de proteïnes se estan desenvolupant ràpidament per a la caracterització d'activitats i per a la detecció de les interaccions proteïna-proteïna a gran escala. Igual que els arrays d'ADN, els arrays de proteïnes seran essencials per la investigació bàsica, així com per la investigació

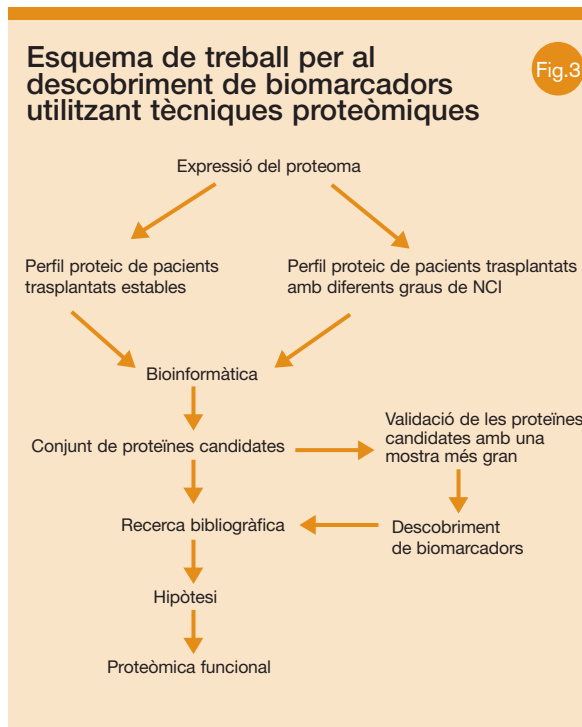
més aplicada al descobriment de medicaments i el desenvolupament de mètodes de diagnòstic. En un treball pioner realitzat pel grup de Snyder, es va desenvolupar un xip amb 6.000 proteïnes de llevat per identificar noves proteïnes que interaccionessin amb calmodulina o fosfolípids. Les proteïnes es van obtenir per clonatge dels ORF corresponents i cada proteïna va expressar-se fusionada a GST (*glutathion-S-transferasa*) i a una etiqueta d'histidines. Aquest treball tan important va mostrar que és possible preparar *microarrays* amb milers de proteïnes i utilitzar-los per estudiar interaccions. Tanmateix, per bé que ja s'han realitzat avenços importants per a la preparació dels *arrays*, encara és necessari afrontar diversos reptes tecnològics que permetin fer possible la utilització d'aquesta eina per un gran nombre d'investigadors.

### PROTEÒMICA URINÀRIA

El proteoma de l'orina està compost per les proteïnes filtrades de la sang pels glomèruls, així com per les proteïnes secretades pel ronyó i el tracte urinari. La proteòmica clínica està creixent molt en els darrers anys per la perspectiva de poder identificar nous objectius per al tractament i la intervenció terapèutica, així com biomarcadors per al diagnòstic, pronòstic i eficàcia terapèutica, utilitzant tecnologies que ens permetin comparar els perfils proteòmics en diferents condicions fisiopatològiques.

L'orina humana és un fluid immediatament assequible que conté marcadors biològics útils. La mesura de les proteïnes en l'orina ha estat utilitzada des de fa molts anys per al diagnòstic i monitoratge de moltes malalties renals. L'orina d'un individu normal conté aproximadament 150 mg/24h de proteïnes. Aquestes proteïnes provenen de la ultrafiltració del plasma i del mateix tracte urinari. Les malalties que afecten la funció renal provoquen un excés de la pèrdua de proteïnes mitjançant l'orina.

Com ja hem comentat, el genoma és una entitat estàtica que es manté més o menys constant dia a dia, però el proteoma és un conjunt dinàmic de proteïnes que demostra una variació significativa entre individus, tipus cel·lulars i diferents entitats d'un mateix tipus però en diferents condicions fisiopatològiques. Les concentracions i variacions de proteïnes en un pacient poden canviar amb el temps i com a resposta a múltiples estímuls externs. La visió tradicional que un gen produeix una proteïna ha donat peu a un nou paradigma en què un gen pot produir una població heterogènia de proteïnes que té múltiples estructures amb propietats fisicoquímiques similars com a resultat de modificacions posttraduccionals (fosforilació, glicosilació, ubiquitinació) en múltiples llocs sense provocar canvis estructurals de la proteïna dins d'un individu, que provenen de polimorfismes genètics. La comparació de patrons proteics en fluids biològics entre individus sans i pacients amb una determinada



patologia pot ser utilitzada per a la localització de biomarcadors de la malaltia (Figura 3).

L'orina s'ha definit com el "fluid biòpsia" del ronyó i del tracte urogenital; així, molts dels canvis experimentats pel ronyó i el tracte urogenital poden ser detectats en el proteoma urinari. A més, com a filtrat de la sang, l'orina conté components proteics que són similars als que es troben en la sang. D'aquesta manera, els canvis patològics que apareixen en d'altres òrgans poden detectar-se en el plasma sanguini i, per tant, també poden ser detectats en el proteoma urinari. El NHGRI (National Human Genome Research Institute) ha afirmat que l'estudi de la proteòmica de fluids és una de les eines més prometedores per al desenvolupament d'eines no invasives de detecció precoç de malalties humanes. Es preveu que la proteòmica tindrà un paper important en la traducció de les dades obtingudes en la genòmica.

**Aplicació a l'estudi de la nefropatia crònica del trasplantament renal (NCT).** Existeixen dos reptes importants sobre la NCT: en primer lloc, la possibilitat de realitzar un diagnòstic precoç sense la necessitat de practicar biòpsies de protocol i amb una major sensibilitat que la creatinina plasmàtica; i en segon lloc, poder aprofundir en la patogènesi de la NCT per intentar actuar en la seva prevenció. En aquest sentit, l'anàlisi del proteoma urinari ens podria permetre realitzar un seguiment estricte de la composició proteica de l'orina, detectant de manera precoç proteïnes indicadores de la presència de NCT, evidentment de manera molt més precoç que les elevacions en les xifres de creatinina plasmàtica. Igualment, l'anàlisi del proteoma urinari podria millorar el nostre coneixement sobre la patogènesi de la NCT i de les proteïnes implicades en el seu desenvolupament.

## CONCLUSIONS

L'aplicació de la proteòmica en el camp del trasplantament renal i del trasplantament d'òrgans en general obre importants opcions amb finalitat diagnòstica i pronòstica. Actualment, la proteòmica urinària ens permet un diagnòstic més precoç i precís del rebuig agut mitjançant la determinació experimental de pèptids en l'orina. La detecció de pèptids diferencials en diferents estadis de la NCT i en el rebuig agut ens permetrà assolir un millor coneixement del rebuig i la tolerància. La informació conjunta derivada de la genòmica i la proteòmica ens guiarà cap a la reducció sistemàtica dels factors de risc de pèrdua de l'empelt –rebuig agut, isquèmia-reperfusió, immunosupressió, NCT–, amb un augment de la vida dels òrgans i una millora en la qualitat de vida dels pacients, perquè la proteòmica és un dels camps que poden ajudar a establir una connexió entre les seqüències genòmiques i el seu comportament biològic, constituint així una eina important en l'anàlisi funcional de gens de funció desconeguda.

El principal avantatge de l'estudi proteòmic de l'orina com a font de marcadors per a la detecció de patologies renals en el trasplantament és que l'orina és un fluid fàcilment assequible i l'obtenció del qual no comporta un procediment invasiu.

Existeixen múltiples tècniques proteòmiques, però cal matisar que, encara que els resultats que ens ofereix cadascuna d'elles són molt consistents, cap és suficient per ella mateixa, per la qual cosa, per l'obtenció completa del proteoma és recomanable combinar diverses de les tècniques descrites.

Així, la principal aplicació de la proteòmica és la recerca de marcadors que podrien ser la base per a la realització d'un *microarray* de proteïnes amb potencial diagnòstic.

Per descobrir marcadors de NCT en orina, és necessari identificar a gran escala les proteïnes que formen el proteoma. Thongboonkerd i col·laboradors utilitzen la precipitació per acetona per proteïnes àcides i hidrofíliques i la ultracentrifugació per les bàsiques, hidrofòbiques i de membrana en orina normal. Les proteïnes obtingudes per aquests dos mètodes se separen mitjançant 2D-SDS-PAGE i s'identifiquen per espectrometria de masses (MS). Més recentment, Pieper i col·laboradors van utilitzar la cromatografia de sostracció per immunoafinitat per eliminar les proteïnes abundants. Les proteïnes restants van ser separades per 2 DE i identificades per MS. L'estudi del proteoma d'orina s'ha aplicat per identificar biomarcadors de malaltia, com en múltiples mielomes, el càncer de pròstata i el de vesícula amb 2 DE i el síndrome renal de Fanconi, l'abscess pilonidal amb cromatografia líquida 2 D, la nefropatia diabètica i el rebuig agut.

En la bibliografia es troben diversos proteomes de l'orina en els quals la taxa de superposició entre experiments diferents era només del 36%, fet que s'explica pels diferents mètodes d'extracció i identificació utilitzats.

És concebible que, fins i tot en un individu sa, especialment una dona, les condicions fisiològiques afectaran el proteoma de l'orina. Els estudis de les diferències en el proteoma de l'orina a causa del gènere i de les particularitats fisiològiques i patològiques rendiran informació útil per al diagnòstic i el tractament clínics. La preparació estandarditzada de la mostra de l'orina i els mètodes de la separació i

identificació serien essencials per millorar l'anàlisi del proteoma de l'orina.

**Aplicació a l'estudi del rebuig agut al trasplantament renal.** Igual que la NCT, el diagnòstic del rebuig agut requereix la realització d'una biòpsia de l'empelt, que es realitza normalment quan hi ha una pèrdua de la funció renal o en el cas de les biòpsies de protocol. La limitació de les biòpsies prescrites per pèrdua de la funció renal consisteix en el fet que només detecten el rebuig agut quan ja s'ha produït un deteriorament de la funció de l'empelt; en canvi, les biòpsies de protocol poden detectar rebuig agut en estadis incipients. Amb la finalitat d'identificar biomarcadors urinaris del rebuig agut i de poder detectar els seus estadis incipients, s'han realitzat diverses aproximacions proteòmiques.

Així, Wittke i col·laboradors van utilitzar l'electroforesi capil·lar acoblada a l'espectrometria de masses i van determinar que el rebuig provocava canvis significatius en el proteoma urinari. Aquests canvis van poder ser detectats fins i tot en casos de rebuig subclínic. Els mateixos autors van comparar el seu estudi amb d'altres realitzats mitjançant la tècnica SELDI-MS i van observar que mitjançant aquest mètode es detectaven diferències, encara que aquestes afectaven a un nombre menor de pèptids.

.....  
**Elisenda Bañon-Maneus, Fritz Diekmann  
 i Josep Maria Campistol**

LENIT (Laboratori de Nefrologia i Trasplantament Renal), Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

## 9è CONGRÉS DE LA SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT

Durant els dies 25-28 de febrer del 2007 va tenir lloc a Barcelona el 9è Congrés de la Societat Catalana de Trasplantament. Aquesta edició s'ha anomenat "Memorial Carles Margarit", en honor de l'anterior president de la Societat, que malauradament va morir el dia 9 de desembre del 2005. Carles Margarit, cirurgià eminent i pioner dels trasplantaments hepàtics a Espanya, havia dirigit amb enorme èxit les dues edicions anteriors del nostre congrés. El seu record va estar present al llarg dels tres dies que va durar l'esdeveniment i especialment durant l'emotiva cerimònia d'homenatge que va tenir lloc durant l'acte de clausura, amb el lliurament, a títol pòstum, de la Medalla d'Or de la Societat Catalana de Trasplantament.

La reunió científica, com és habitual, va comptar amb una gran assistència. De fet, ha estat la més nombrosa de totes les que s'han fet, ja que va acollir a 659 delegats provinents d'Espanya, Portugal, Amèrica llatina i, en nombre menor, de diversos països europeus. Concordant amb l'increment de participants, també ha augmentat el nombre de treballs presentats i la seva qualitat científica. Com en edicions anteriors, una selecció dels treballs admesos serà publicada a l'edició monogràfica que *Transplantation Proceedings* destina al congrés català. També s'ha incrementat el nombre de ponents convidats que han participat en les quatre conferències plenàries i en les 19 sessions d'actualització. El comentari general que ens han fet arribar els assistents és que el nivell científic ha estat extraordinari.



En aquesta ocasió, també vam celebrar el 10è aniversari de la Fundació Catalana de Trasplantament. La Fundació va ser constituïda com un mitjà complementari d'ajuda a la recerca, a la formació de professionals i a la promoció del trasplantament. Els actes més assenyalats han estat un recital del cèlebre baríton Joan Pons al Palau de la Música, la publicació d'una edició d'un número especial del *Butlletí de Trasplanta-*

*ment* dedicat a rememorar aquests deu anys de suport a la recerca científica i, finalment, la projecció, durant el sopar del Congrés, d'un audiovisual que recull les imatges més destacades d'anteriors congressos i dels protagonistes dels premis i beques que la Fundació ha anat atorgant al llarg de tot aquest temps.

La Fundació Catalana de Trasplantament ha volgut reconèixer la importància del suport que rep de la indústria farmacèutica, sense el qual seria pràcticament impossible finançar les beques i d'altres ajudes a la recerca. Per deixar constància d'aquest reconeixement, es va lliurar una placa commemorativa als tres laboratoris farmacèutics que col·laboren amb la Fundació des del mateix moment de la seva creació, deu anys abans: Astellas Pharma, Novartis i Roche Farma.

Una altra novetat ha estat la presència de l'European Society for Organ Transplantation (ESOT) i de The Transplantation Society (TTS) en el Congrés. Ambdues societats internacionals van instal·lar un estand per donar a conèixer les seves activitats i aprofitar l'oportunitat que els donava la presència de tants professionals del trasplantament espanyols i llatinoamericans per aconseguir nous membres.

Des d'aquestes línies voldria agrair la inestimable col·laboració de tots els membres del Comitè Organitzador, del Comitè de Selecció, dels revisors, de la Junta Directiva de la Societat Catalana de Trasplantament, dels patrons de la Fundació Catalana de Trasplantament i d'altres entitats i organismes que han donat el seu suport. D'ells és el mèrit que, edició darrera edició, el congrés de la SCT guanyà qualitat i reconeixement científic.

Finalment, voldria felicitar l'AOPC, empresa encarregada de la secretaria organitzativa del Congrés, per l'excel·lent treball realitzat.

**Federico Oppenheimer**  
President del 9è Congrés de la SCT

## Nou logotip de l'OCATT

L'OCATT té un nou logotip, el procés de creació del qual ha tingut molt en compte la sensibilitat de la població. És ben sabut que en els darrers temps s'ha produït una disminució de la taxa de donacions, cosa que exigeix un esforç de conscienciació de tota la població. De fet, la solució del problema de l'escassetat de donants està en mans de la població, encara que fan falta molts esforços perquè tot el món compregui la situació: si s'aconsegueix trencar les barreres culturals i socials que impedeixen, en molts casos, aquest acte de solidaritat, el problema es podria solucionar.

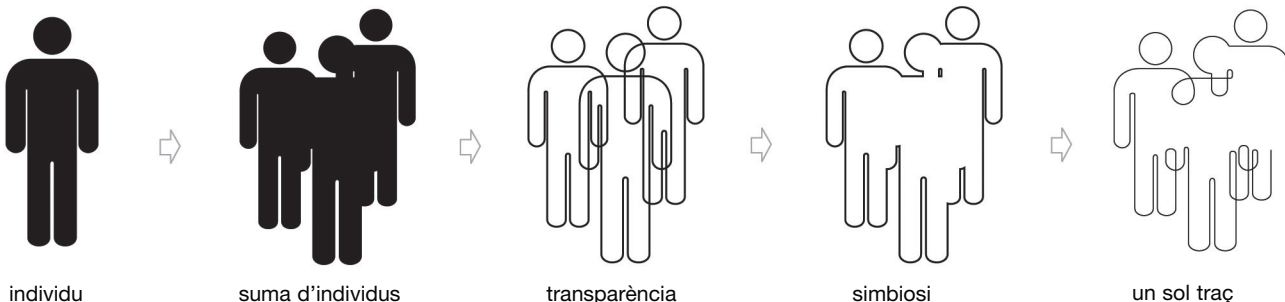
Per intentar resoldre la situació, ja fa dos anys que l'OCATT ha augmentat els seus esforços, amb la recerca de noves fórmules per fer arribar el missatge de la importància de la solidaritat als possibles donants. Una de les accions és el canvi de logotip. Amb l'objectiu de reforçar els esforços, feia falta in-



troduir un gir en el plantejament de la comunicació i donar a conèixer l'Organització d'una manera més clara i fàcil de comprendre. De fet, una entitat que coordina les donacions ha de realitzar la seva gestió de manera totalment transparent, honesta, solvent i efectiva. Amb la nova imatge gràfica, es pretén expressar alguns d'aquests conceptes bàsics, com els de la solidaritat i la transparència, recordant a la gent que tots podem formar part d'una altra vida, si optem per fer-nos donants.

La imatge gràfica ha estat seleccionada en els premis Anuaris de disseny.

Procés de desenvolupament del logotip



## Estudi qualitatiu dels imaginaris socials de la població catalana amb relació a la donació d'òrgans i teixits

L'activitat de donació a Catalunya s'ha mantingut estable en els darrers anys, i fins i tot ha disminuït el 2006, any en què les negatives a la donació, una de les principals causes que impedeix realitzar trasplantaments, es van situar en el 19%. Tenint en compte aquesta circumstància, així com els canvis experimentats en la població de Catalunya, l'OCATT ha elaborat un pla estratègic entre els objectius del qual s'inclou dur a terme un estudi sobre l'opinió de la nostra població respecte de la donació i els resultats del qual permetran a l'Organització planificar millor la seva activitat per a la conscienciació i educació sobre aquest tema. L'estu-

di, que es durà a terme en el marc d'un conveni entre el Servei Català de la Salut (CatSalut) i la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), estarà dirigit a conèixer els imaginaris de la població catalana enfront de la donació d'òrgans i teixits i, així mateix, analitzarà l'impacte d'aquests imaginaris en la decisió individual de donar.

Amb la finalitat de recollir les dades, el Departament de Psicologia Social de la UAB ha previst la implementació de tècniques qualitatives d'entrevistes individuals i de grups de discussió. La mostra final inclourà més de 200 persones de diferents sectors socials.

Publicació periòdica de l'Organització Catalana de Trasplantaments i de la Societat Catalana de Trasplantament

**DIRECCIÓ:** Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

**COMITÈ DE REDACCIÓ:** Maria Jesús Félix, Frederic Oppenheimer i Rosa Deulofeu

**SECRETÀRIA DE REDACCIÓ:** Marga Sanromà

**CONSELL EDITORIAL:** Jeroni Alsina, Antonio Caralps, Juan Carlos García-Valdecasas, Josep Lloveras, Vicens Martínez-Ibáñez, Jaume Martorell, Eulàlia Roig, Ricard Solà, Josep M. Grinyó, Maria Antonia Viedma i Jordi Vilardell

**EDITOR:** Adolfo Cassan

**COORDINACIÓ:** Pablo Stajnsznajder

**REVISIÓ LINGÜÍSTICA I TRADUCCIÓ:** Àngels Gayetano

**PRODUCCIÓ:** Letramédica scp.  
E-mail: 19515psh@comb.es

**REDACCIÓ, SUSCRIPCIONS I CORRESPONDÈNCIA:**

Fundació Catalana de Trasplantament  
Av. Diagonal, 407, 2n, 2a  
08008 Barcelona  
Tel.: 93 200 33 71 Fax: 93 200 48 45

**web:** [www.fctransplant.org](http://www.fctransplant.org)



Patrocinat per la **Fundació Catalana de Trasplantament** amb el suport econòmic d'**Astellas**. S'autoritza la reproducció citant la procedència. Butlletí de Trasplantament no comparteix necessàriament les opinions que s'hi publiquen.